El riñón, modulador de la respuesta endocrina

Alberto Tejedor Jorge[1], Amparo Bravo Malo[2]

[1] Jefe de Sección del Servicio de Nefrología, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid. Profesor titular de la Facultad de Medicina, Universidad Complutense de Madrid. [2] Médico de familia. Directora del Centro de Salud Palma Universidad. Madrid

DIABETES Y RIÑÓN. ¿QUÉ SABEMOS DE LO QUE OCURRE EN LA NEFROPATÍA DIABÉTICA?

La nefropatía diabética es un cuadro metabólico, hemodinámico y estructural característico que se desarrolla progresivamente en los pacientes con diabetes mellitus (DM) tipo 1 o 2 o en las DM juveniles de inicio tardío. La historia clínica de la nefropatía diabética es similar en la DM tipo 1 (DM1) y DM tipo 2 (DM2), lo que permite suponer que los mecanismos implicados en ella son similares en ambos tipos de DM[1].

Probablemente, los dos hallazgos más difíciles de explicar en la nefropatía diabética hasta el momento son:

- Es prácticamente imposible ver nefropatía diabética sin observar de modo simultáneo la existencia de retinopatía, vasculopatía o cardiopatía, hasta el punto de que el diagnóstico de nefropatía diabética es cuestionable si no se dan otros hallazgos[2]. Y, además, nefropatía, vasculopatía, retinopatía y cardiopatía diabéticas son específicas para esta enfermedad. Aunque en la mayoría de los pacientes hay hipertensión, los hallazgos renales, retinianos, endoteliovasculares y endomiocárdicos son distintos de los observados en pacientes hipertensos sin DM.
- Aunque la nefropatía, vasculopatía, retinopatía y cardiopatía se asocian a DM y hay acuerdo general en que la hiperglucemia y los productos de glucosilación avanzados representados por la hemoglobina glucosilada (HbA_{1c}) son esenciales en el desarrollo de estas, no hay en absoluto explicación de por qué se siguen viendo en presencia de un buen control glucémico y de por qué, sin embargo, no se ven en el 100 % de los pacientes cuando dicho control glucémico no es el adecuado.

Porque, en efecto, en nuestro medio la nefropatía diabética se observa en el 20-30 % de los pacientes con DM1 o DM2, siempre después de un período de evolución de 10-15 años[3]. Este porcentaje tiende a ser mayor entre los miembros de familias afectadas, en ciertas comunidades étnicas o en grupos en los que no existe un buen control metabólico. Cuando no se sigue una monitorización estricta o tratamientos dirigidos a objetivos, la incidencia de la nefropatía puede llegar a ser próxima al 50 %[3,4].

Si después de 20 años de evolución de la DM el paciente no presenta signos de nefropatía, la posibilidad de desarrollarla es inferior al 1 %[4].

¿Cómo es posible conciliar en un solo esquema patogénico todos los hallazgos observados en una enfermedad que parece escapar continuamente a nuestro conocimiento?

Antes de avanzar nuevas teorías fisiopatológicas, la comprensión de la historia natural y los hallazgos anatomopatológicos de la nefropatía diabética pueden ser de utilidad.

HISTORIA NATURAL

Durante los primeros años tras el diagnóstico de DM puede observarse un aumento del filtrado glomerular en el 25-50 % de los casos, tanto en la DM1 como en la DM2[5,6]. La hiperfiltración marca la existencia de hipertrofia glomerular y aumento del peso de ambos riñones[7] y se considera la principal responsable de la proteinuria característica de esta enfermedad.

Hiperfiltración

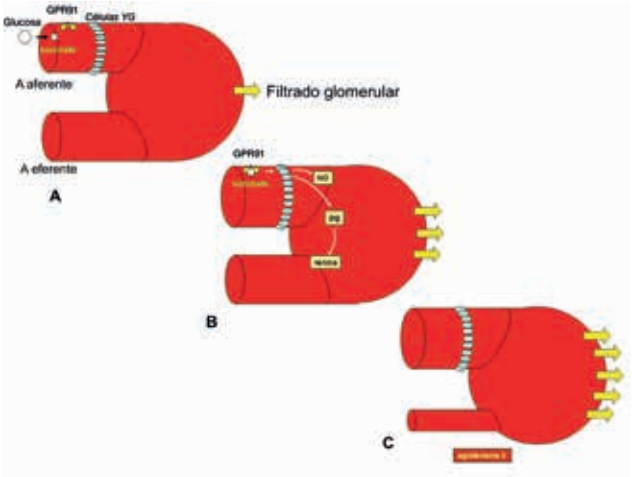
La subida de azúcar posprandial en los pacientes con prediabetes basta para que se produzca un aumento en el filtrado glomerular de un 5 %, detectable, y reversible cuando la glucemia vuelve a la normalidad[8].

Cuando la hiperglucemia se perpetúa, incluso en niveles considerados «metabólicamente seguros» (intentar rebajar más dichos niveles comienza a elevar significativamente el riesgo de hipoglucemia), puede observarse un aumento del filtrado glomerular en el 25-50 % de los pacientes, tanto si tienen DM1 como DM2[5,6].

En su estudio del filtrado glomerular a lo largo de cuatro años en una población de indios nativos americanos, Nelson et al. encontraron que el filtrado glomerular se incrementaba un 14 % en los pacientes sin DM clínica pero con intolerancia a los carbohidratos; aumentaba un 18 % en los pacientes con diagnóstico de DM pero sin microalbuminuria; era similar cuando tenían microalbuminuria y descendía un 35 % a lo largo de los cuatro años de seguimiento, en los que presentaban proteinuria[9]. Según sus datos, una vez aparece la proteinuria, la pérdida de filtrado glomerular (si no se llevan a cabo medidas de contención) es de 0,93 ml/min/mes[9]. La restricción proteica, el control tensional, el uso de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) o antagonistas de los receptores de angiotensina II (ARA II) o el control estricto de la glucemia han mostrado poder enlentecer esta velocidad de progresión.

No hay datos ni sistemáticos ni fiables sobre los valores de hiperfiltración, debido a que la intensidad del tratamiento, el tipo de fármaco usado, las cifras diana de control metabólico o la propia estimación de la hiperfiltración no son homogéneos entre estudios. Lo que sí parece común en todos los casos es que esta hiperfiltración (figura 1):

Figura 1. Hemodinámica intraglomerular en relación con la hiperglucemia. Papel del succinato circulante en la hiperfiltración[10]



A) La hiperglucemia condiciona el aumento en la síntesis local cortical de succinato (figura 4). La vasculatura preglomerular dispone de un receptor endotelial específico para el succinato, el GPR91. B) La ocupación del receptor por succinato aumenta la síntesis local de NO por la célula endotelial y de prostaglandinas (PG) capaces de estimular la síntesis de renina por el aparato yuxtaglomerular (YG). La vasodilatación preglomerular que acompaña a la hiperglucemia e inicia la hiperfiltración es dependiente de NO. C) La hiperfiltración final observada desde las primeras fases de la nefropatía diabética obedece, además, a la acción de la angiotensina II. Esta angiotensina II procede en parte de la renina aparecida en B, pero además su síntesis aumenta con el incremento de presión intraabdominal condicionado por la obesidad visceral progresiva de la diabetes mellitus tipo 2.

- Se debe en su inicio a una vasodilatación aferente dependiente de la síntesis local de óxido nítrico e independiente del eje renina-angiotensina.
- Precede en el tiempo a la vasoconstricción eferente, cuya aparición se suma a la vasodilatación aferente para aumentar aún más la hiperfiltración.
- No está contrarrestada adecuadamente por el *feedback* tubuloglomerular. Cuando hay un aumento de flujo por cualquier causa en la nefrona distal (por ejemplo, por hiperfiltración), la zona de la nefrona distal adyacente a la arteriola aferente (mácula densa) debería cerrarla, devolviendo a lo normal el filtrado aumentado[11]. Este fenómeno no se da en la DM, pero la inhibición del transporte renal de glucosa a través del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2 (SGLT2) lo restaura[12].
- Esta hiperfiltración se observa para cualquier nivel de filtrado glomerular, no solo para filtrados > 90 ml/min. Así, un paciente con un filtrado de 50 ml/min y una nefropatía diabética probablemente tiene un filtrado de 35-40 ml/min. El resto es hiperfiltración debido a la hemodinámica intraglomerular descrita.
- Esta hiperfiltración está ausente en la glucosuria familiar benigna, en la que hay una mutación inactivadora del transportador renal de glucosa SGLT2.

Microalbuminuria

Aunque inicialmente la hiperfiltración no tiene ninguna manifestación clínica, en poco tiempo la hipertensión intraglomerular aumenta la pérdida de proteínas por el glomérulo. Cuando se pierden más proteínas de las que es capaz de reabsorber el túbulo proximal, comienza a aparecer proteína en la orina. La primera proteína que aparece es la más pequeña: la albúmina. La microalbuminuria se define por la detección de cifras de albúmina en orina en el rango de 30-300 mg/24 horas, o de 20-200 µg/min o de 30-300 mg/g de creatinina.

El significado inicial de la microalbuminuria es la existencia de un aumento de presión en el interior del ovillo glomerular. Por eso, si se desciende dicha presión con un vasodilatador eferente como IECA o ARA II[13,14] o evitando la vasodilatación aferente[12], se reduce o desaparece la microalbuminuria. Por el contrario, las consecuencias de una microalbuminuria persistente son nefastas: la albúmina es tóxica para las células del epitelio tubular renal y para los podocitos del glomérulo. En ambos, la albúmina es capaz de inducir muerte celular por apoptosis[15]. La muerte del podocito causa una esclerosis segmentaria y focal, que forma parte (aunque no explica la totalidad) de la glomerulopatía diabética. La muerte del túbulo proximal va a resultar central en la nefropatía diabética. Pero la albúmina no es la única responsable.

Glomeruloesclerosis

Aunque la hiperfiltración y el daño glomerular secundario a la albúmina están ampliamente descritos en otras enfermedades que van desde infecciones hasta inmunopatías, la progresión clínica que se ve en la nefropatía diabética no se observa en ninguna otra enfermedad.

La evolución hacia la insuficiencia renal terminal se puede ver en el 4-17 % de los pacientes tras 20 años de evolución de la enfermedad, o en el 16 % a los 30 años[16,17]. Estas cifras son similares en la DM1 o la DM2[1]. A día de hoy, la insuficiencia renal terminal secundaria a nefropatía diabética es la principal causa de inicio de hemodiálisis en los países desarrollados[18].

Nefropatía establecida: metadiabetes

Antes de que comience a caer el filtrado glomerular por debajo de los 60 ml/min, se observan fenómenos proliferativos en el mesangio, aumenta el diámetro glomerular y el depósito de colágeno en el intersticio renal, hay infiltración inflamatoria intersticial y mesangial y se incrementa la masa renal a expensas de un aumento en el tamaño (hipertrofia) del túbulo proximal[19,20]. Se ha descrito la reversión parcial de la hiperfiltración y la hiperplasia mesangial con tratamiento intensivo con insulina[7] o con octreótido[21]. En este último estudio, el octreótido no modificó los niveles de glucosa, de hormona de crecimiento ni de glucagón, pero redujo los niveles de factor de crecimiento insulínico 1, que es sintetizado por el riñón en respuesta a la hiperglucemia. La infusión experimental del factor de crecimiento insulínico 1 en el ser humano o en el animal de experimentación puede provocar vasodilatación preglomerular y aumento del filtrado[22] e hipertrofia renal a largo plazo[23].

Analíticamente, no es excepcional encontrar cifras de creatinina normales hasta bien entrada la enfermedad (recuérdese que, aunque se reduce el filtrado «normal», persiste una fracción de hiperfiltración que oculta la verdadera magnitud del daño renal). La microalbuminuria suele existir, pero no es llamativa. La glucemia en ayunas y la HbA_{1c} pueden no estar llamativamente elevadas. En este período de calma antes de la tempestad, sin embargo, llaman la atención varios hallazgos:

- Comienza a elevarse la presión arterial. No mucho, 5-10 mmHg la sistólica y 2-6 mmHg la diastólica. Pero es una hipertensión difícil de controlar. Con frecuencia hay antecedentes familiares similares si se trata de una DM2, y se atribuye a hipertensión arterial esencial «coincidente» con la DM.
- Aunque el lipidograma puede presentar alteraciones discretas, si se efectúa una ecografía del hígado se observa la aparición de una esteatosis incipiente que puede ser importante. No hay publicados datos sistemáticos de fibroscan que permitan conocer la situación de la fibroesteatosis en este período.
- El paciente comienza una lenta espiral ascendente de progresivo empeoramiento en su control metabólico con ganancia de peso a pesar de no aumentar especialmente su hambre ni su ingesta calórica. Se elevan los requerimientos de antidiabéticos orales o de insulina necesarios para mantener controlados los parámetros metabólicos del sujeto. Incluso si se trata de una DM1, pueden aumentar los requerimientos de insulina al tiempo que el paciente gana peso.
- Se incrementan los parámetros inespecíficos de inflamación.
- Si se realiza un test de resistencia a la insulina, los resultados tienden a mostrar cada vez mayor resistencia.
- Sorprendentemente, la glucosuria no aumenta, sino que tiende a reducirse y puede llegar a ser indetectable.
- En este período clínico, hay una disminución progresiva en la tasa de filtrado glomerular paralela a un aumento en la proteinuria[9].

Progresión hacia la insuficiencia renal avanzada

Uno de los factores que más entorpecen el establecimiento de la progresión, además de la existencia de hiperfiltración ya mencionada, es que, al caer el filtrado glomerular por debajo de 45 ml/min, la masa nefronal reducida en casi un 70 % va catabolizando cada vez menos insulina: la insulina inyectada dura más, la insulina endógena dura más[24]. La cifra de albuminuria corregida por creatinina urinaria muestra que la proteinuria va en ascenso, claro indicativo de la progresión lesiva de la glomeruloesclerosis. Pero si solo se mide la albuminuria, el valor absoluto puede reducirse al caer el filtrado glomerular. En no pocos estudios este hecho ha llevado a afirmar que la lesión renal mejora porque se reduce la albuminuria.

En su última fase, la proteinuria se hace franca y aparece un síndrome nefrótico florido, con filtrados glomerulares por debajo de 35-40 ml/min[2].

Independientemente del control tensional y del índice de masa corporal, es característico en este período que el paciente comience a presentar episodios subintrantes de **insuficiencia cardíaca** de difícil diagnóstico y asignación etiopatogénica, ya que los edemas se pueden atribuir a la proteinuria; la insuficiencia respiratoria, a la obesidad; y la insuficiencia cardíaca, a la hipertensión. En este momento, la realización de un ecocardiograma suele mostrar una fracción de eyección conservada o no reducida (excepto si se han producido ya

eventos isquémicos), con patrón restrictivo que se atribuye a la hipertensión arterial. Pero este patrón es específico de la DM y diferente del de la hipertensión: la resonancia magnética o la biopsia miocárdica muestran que no hay pérdida de miofibrillas, sino depósito de colágeno I y colágeno III intercelular, así como una actividad inflamatoria perivascular de baja intensidad. La dilatación de la aurícula izquierda sin valvulopatía subyacente es característica y marca la posible aparición de episodios de fibrilación auricular, con una asociación inesperada a muertes súbitas y muertes isquémicas en pacientes con insuficiencia renal avanzada[25], muertes para las que no se encuentra explicación suficiente ni en las sobrecargas de volumen ni en los cambios electrolíticos ni hemodinámicos durante la diálisis.

La última característica clínica de la nefropatía diabética es la aparición de una forma peculiar de arteriosclerosis: la calcificación de la media, que ocurre independientemente de la formación de aterosclerosis. Su predominio distal y la rigidez que imprime a los vasos distales en extremidades inferiores hacen que con frecuencia no haya flujo arterial durante la diástole, lo que facilita la aparición de isquemias arteriales y úlceras de difícil curación y evolución tórpida. El parámetro más útil para el seguimiento de esta condición es el índice de presiones tobillo/brazo y los registros segmentarios de presión.

BASES FISIOPATOLÓGICAS DE LA NEFROPATÍA DIABÉTICA (FIGURA 2)

Diabetes y proteinuria: ¿es todo activación de la angiotensina II?

Cuando aumenta la glucemia, ya sea por déficit de insulina o por resistencia a esta, se dilatan las arteriolas preglomerulares y el riñón incrementa el filtrado glomerular. Este efecto es autolimitado, en la medida en que la hiperglucemia sea transitoria[8]: el exceso de glucosa filtrada satura los transportes proximales de glucosa (SGLT2, transportador de 1 glucosa:1 Na, responsable del 90 % del transporte apical de glucosa; cotransportador de sodio-glucosa tipo 1 [SGLT1], transportador de 1 glucosa: 2 Na, responsable del 10 % del transporte apical de glucosa [figura 3]). El excedente de glucosa aumenta la cantidad de orina que alcanza la mácula densa en el túbulo distal y activa el *feedback* tubuloglomerular, cuyo resultado es la vasoconstricción de la arteriola aferente previamente dilatada[11]. Por tanto, mientras la elevación de glucosa sea moderada e intermitente, la hiperfiltración es transitoria y sirve como desahogo, colaborando para devolver la hiperglucemia a la normalidad.

Pero cuando la hiperglucemia se mantiene en el tiempo, incrementa la expresión y la actividad del SGLT2 proximal[26], de manera que aumenta la reabsorción de glucosa y se reduce la glucosuria que debería existir para ese nivel concreto de hiperglucemia. Este comportamiento, eminentemente de ahorro energético, tiene dos efectos inesperados:

- El riñón devuelve a la circulación más glucosa (hasta cuatro veces más glucosa, aproximadamente 500 g/día en exceso) y, cuanto mayor es la carga filtrada, más y más glucosa va siendo recuperada desde el riñón hacia la circulación, de forma que aumenta lenta pero inexorablemente la oferta energética y las demandas de insulina.
- Hay menos llegada distal de fluido tubular a la mácula densa de lo esperado, con lo que el *feedback* tubuloglomerular no se activa y no se impide la dilatación aferente y la hiperfiltración.

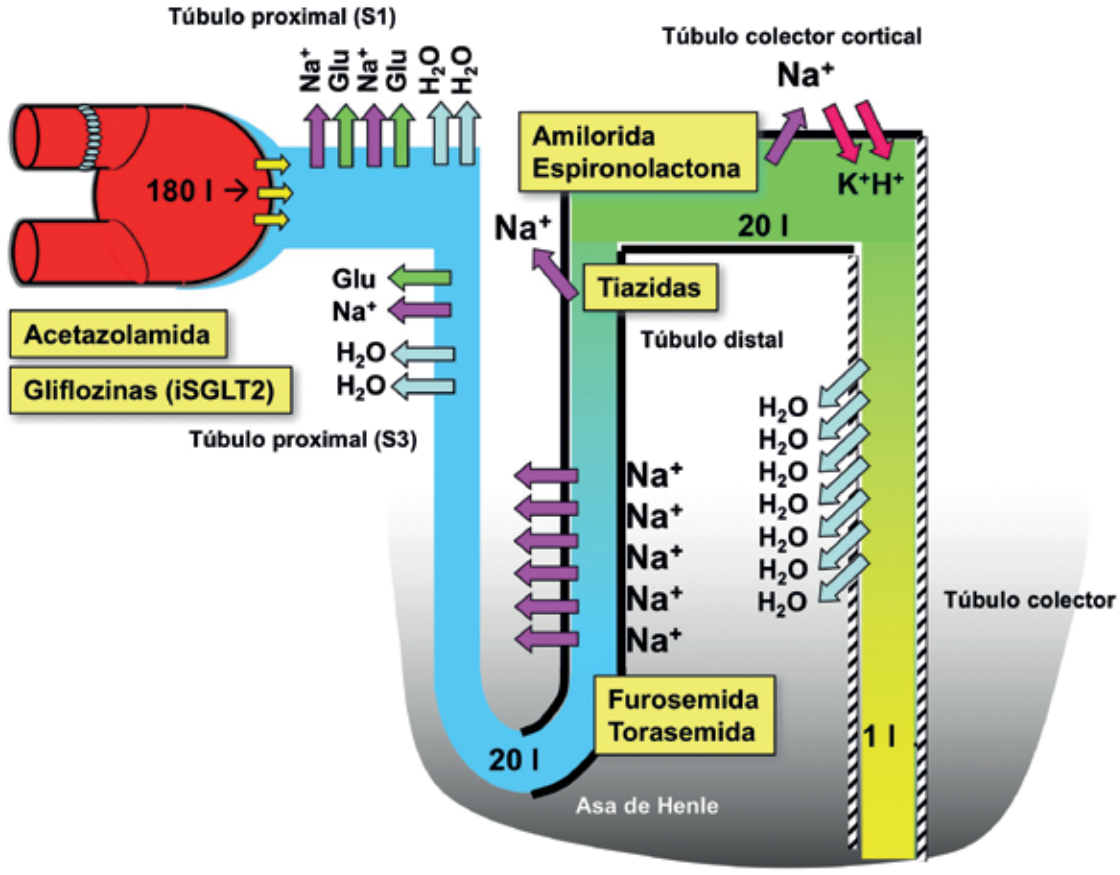
Sin embargo, el juego de presiones aferente/eferente no es el único factor implicado en la hiperfiltración, en la microalbuminuria y en la esclerosis glomerular de la nefropatía diabética. Cuando se estudia la glomeruloesclerosis asociada a obesidad, se observan hallazgos similares a los de la glomeruloesclerosis diabética[27], como son el aumento en el volumen glomerular y la esclerosis segmentaria y focal. No obstante, lo que más llama la atención es que la densidad de podocitos respecto a capilares está muy disminuida, lo que dificulta el efecto barrera del podocito. Cuando se analiza qué parámetros están detrás de esta menor densidad de podocitos, ni el índice de masa corporal; ni la circunferencia de la cintura; ni la relación cintura/cadera; ni la tensión arterial, el colesterol o sus fracciones ni los triglicéridos guardan relación con el daño observado. Sin embargo, la glucemia en ayunas, la insulinemia y la resistencia a la insulina son los factores independientes y significativamente relacionados con la reducción en el número y densidad relativa de podocitos[27].

Por tanto, considerar que la albuminuria es el resultado de una hiperfiltración por vasoconstricción eferente dependiente de la angiotensina II es, de lejos, una hipersimplificación del problema. El exceso de entrada de glucosa en la célula tubular renal, la vasodilatación aferente y la resistencia a la insulina son los nuevos actores directamente implicados en la hiperfiltración, que vienen a sumarse al efecto clásico y conocido de la angiotensina II.

Diabetes y daño renal directo: ¿es todo hiperfiltración?

Durante años, la hemodinámica intraglomerular alterada responsable de la hiperfiltración se ha considerado la única (o al menos principal) causa de la nefropatía diabética. Es

Figura 2. Representación esquemática de una nefrona para identificar los movimientos de agua, sodio y glucosa



Los riñones filtran 180 litros diarios de ultrafiltrado del plasma, para acabar excretando solo 1 litro de orina concentrada. Es decir, la totalidad del plasma (~3 litros) se filtra diariamente no menos de 60 veces. En el litro de orina excretado van los residuos de esas 60 depuraciones diarias del plasma. La mayor parte del filtrado se reabsorbe en el túbulo proximal, ya que la nefrona distal solo admite 20 litros al día. El ajuste final del volumen de diuresis depende del agua que se reabsorba en el túbulo colector.

Los diuréticos inhiben el transporte de sodio en distintas zonas de la nefrona: acetazolamida en la zona proximal, furosemida y torasemida en el asa de Henle, tiazidas e indapamida en el túbulo distal y diuréticos ahorradores de potasio y antialdosterónicos en el colector cortical.

Para una concentración de glucosa de 1 g/l, la cantidad de glucosa filtrada es de 180 g/día. El 90 % se reabsorbe en el S1 del túbulo proximal. El 10 % restante, en el segmento 2 (no representado) y el S3 del túbulo proximal. Solo tiene capacidad de transporte de glucosa el túbulo proximal. Nada de glucosa alcanza la horquilla del asa de Henle, y mucho menos el túbulo colector.

Al elevarse de modo mantenido la concentración plasmática de glucosa ocurren los fenómenos siguientes:

- Aumenta la cantidad de glucosa filtrada en 180 litros.
- Además, el filtrado se incrementa entre un 25 y un 35 %. La carga filtrada es mucho mayor.
- El túbulo proximal, el único con capacidad de transporte de glucosa, aumenta la síntesis de transportadores de glucosa y sodio, al menos cuatro veces.
- Además de haber más transportadores, ahora la concentración de glucosa intratubular es mayor, por lo que la actividad de cada unidad aumenta (esto es cierto para el cotransportador de sodio-glucosa tipo 2, pero no para el tipo 1, que se satura muy rápidamente).

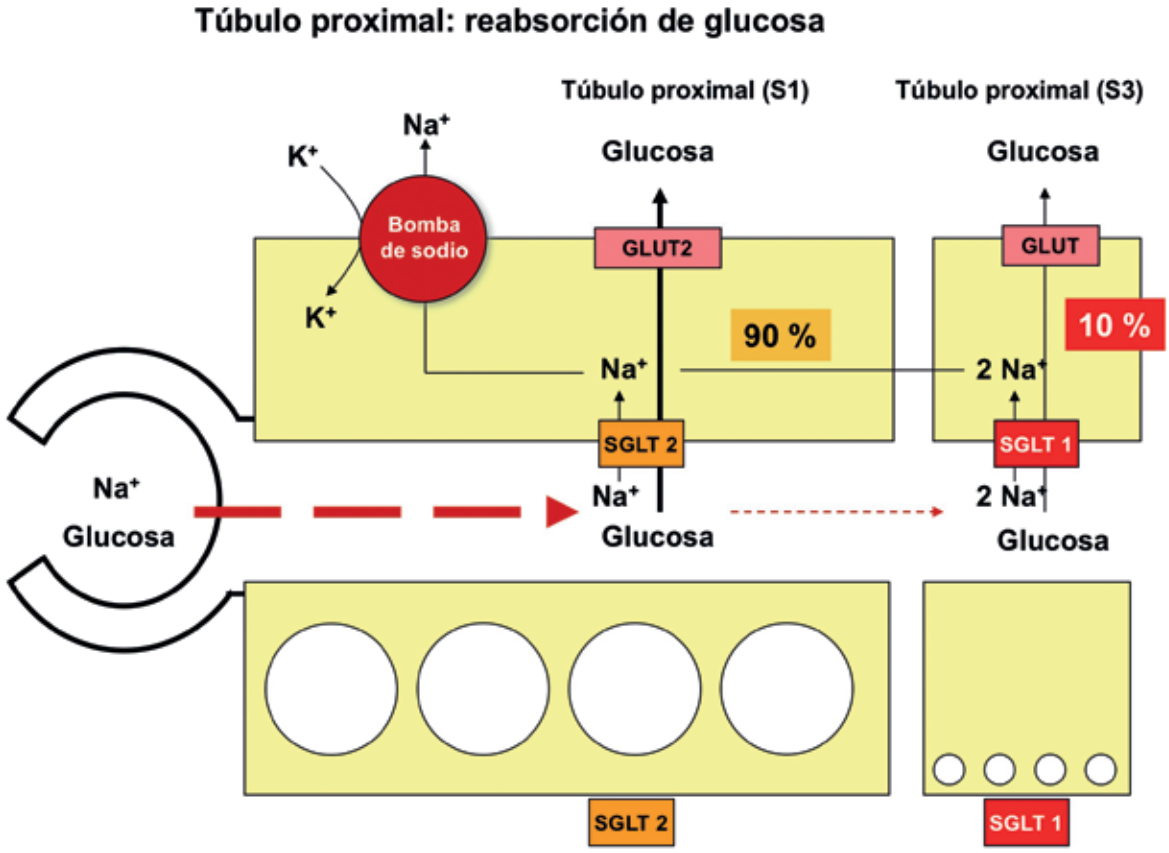
El resultado es un incremento de glucosa filtrada, un aumento de glucosa reinyectada a la circulación y un escape de glucosa intratubular hacia la nefrona distal. En el colector, la presencia de glucosa en la luz tubular dificulta la reabsorción de agua hacia el intersticio medular, atrapando más agua en la orina y provocando una poliuria osmótica.

Glu: glucosa; iSGLT2: inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2; S1: segmento 1; S3: segmento 3.

cierto que la reducción de la hiperpresión intraglomerular mediante bloqueantes del eje renina-angiotensina logra reducir la hiperfiltración y la proteinuria. Puede incluso llegar a hacer desaparecer la microalbuminuria. Pero solo transitoriamente. Es cierto que los IECA y ARA II han demostrado en decenas de estudios bien controlados y contrastados que enlentecen la progresión de la insuficiencia renal por nefropatía diabética[28], pero la lesión renal sigue progresando. Y, a medida que progresa la insuficiencia renal, crece el riesgo de eventos cardiovasculares, independientemente del control de factores de riesgo acompañantes como hipertensión, dislipemia o hiperglucemia.

El aumento de entrada de glucosa en la célula proximal a través del SGLT2 ahoga, literalmente, las vías habituales de oxidación de esta. La glucosa se desvía a vías oxidativas alter-

Figura 3. Reabsorción de glucosa en el túbulo proximal: SGLT1 y SGLT2



El SGLT2 tiene una gran capacidad de transporte de glucosa; es el primero que se encuentra la glucosa procedente del filtrado en el S1 y reabsorbe el 90 % de la glucosa filtrada. Una vez dentro de la célula tubular, el sodio es expulsado por la bomba de sodio y la glucosa sale hacia el capilar peritubular a través de un transportador de glucosa sin sodio de tipo GLUT.

La glucosa que escapa a esta trampa inicial es atrapada en los segmentos siguientes (se representa como S3), donde es transportada con 2 sodios por cada glucosa a través del SGLT1. Este transportador tiene mayor afinidad, pero mucha menor capacidad que el SGLT2, por lo que es responsable de solo el 10 % del transporte renal total de glucosa.

La lesión renal por glucotoxicidad es mayor en el S1 que en el S3.

La mayoría de los sistemas de transporte de glucosa en el organismo (hígado, músculo, tejido adiposo, podocito, endotelio y páncreas) son de tipo GLUT.

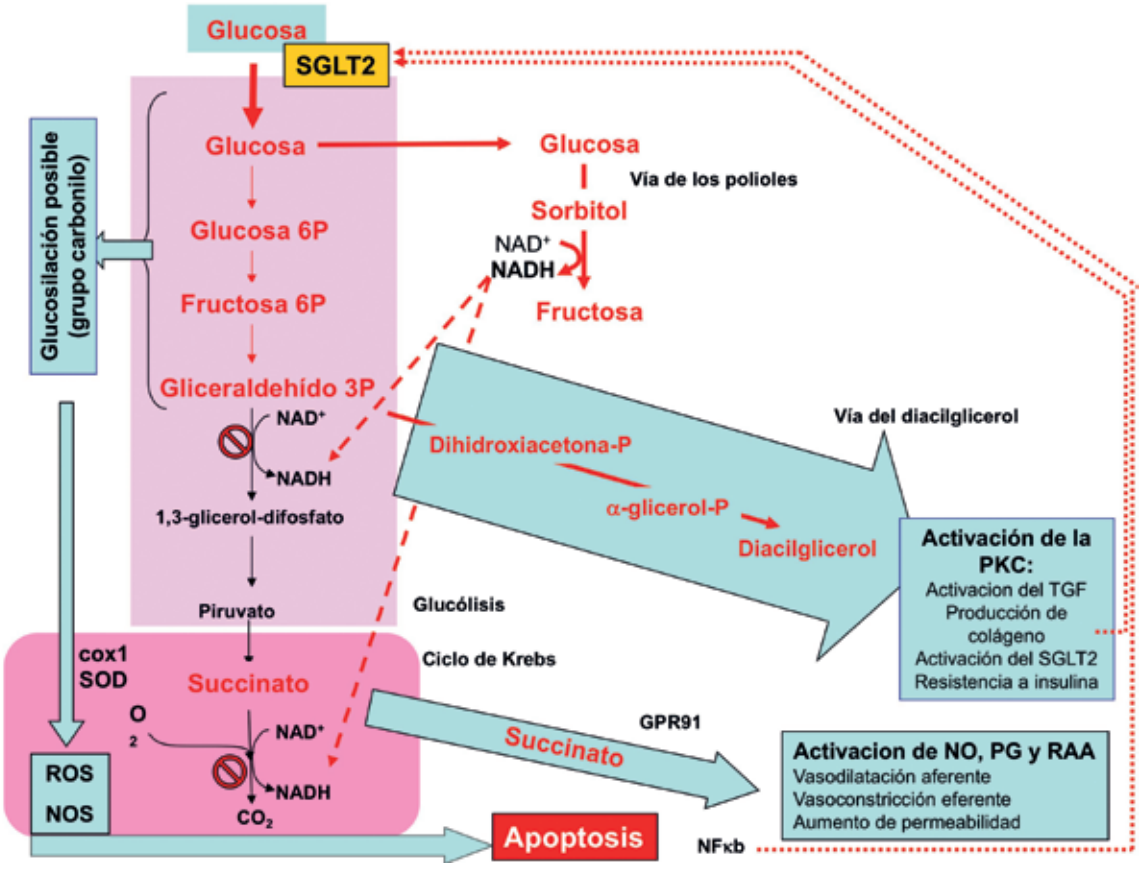
Los transportes acoplados a sodio se utilizan para absorber (intestino) o reabsorber (túbulo proximal renal) glucosa desde la luz hasta el capilar. En el riñón predomina el SGLT2 y en el intestino el SGLT1.

GLUT: transportador de glucosa; S1: segmento 1; S3: segmento 3; SGLT1: cotransportador de sodio-glucosa tipo 1; SGLT2: cotransportador de sodio-glucosa tipo 2.

nativas (vía de los polioles, vía de las glucosaminas) (figura 4). Pero el NADH procedente de estas vías bloquea el funcionamiento de la glucólisis, acumulando intermediarios glucosídicos capaces de inducir productos de glucosilación avanzados. La aparición de HbA_{1c}, más allá de servir como un indicador del grado de control metabólico del paciente con DM, es un verdadero marcador de lesión intrarrenal por glucosilación. La célula tubular renal entra en un proceso de apoptosis que va lesionando progresivamente las nefronas, con lo que aumenta la producción de radicales de oxígeno, de factor de crecimiento transformante β[29], interleucinas y factor de necrosis tumoral α (TNFα)[30]. Estos mediadores auto y paracrinos incrementan la expresión del SGLT2[29,30], con lo que aumenta la entrada de más glucosa en la célula, la activación de proteínas cinasas activadas por mitógenos (MAPK) y proteína cinasa C, mayor inducción de muerte celular glucosilativa[31] y progresión del daño tubulointersticial[32]. Hay activación del inflamasoma local renal, pero también se activa el inflamasoma en otros órganos diana como el hígado, donde produce depósito lipídico y estatosis[33], y en el corazón, donde crece el depósito de colágeno I y III, con el resultado de una dinámica cardíaca restrictiva, con rápidas elevaciones en las presiones telediastólicas y telesistólicas[34].

Cuando se bloquea la entrada de glucosa en la célula renal mediante la inhibición del SGLT2, disminuye o desaparece el estrés oxidativo, la apoptosis glucosilativa, la lesión tubulointersticial y la infiltración monocito-macrofágica re-

Figura 4. Papel del transporte renal de glucosa en la génesis de la nefropatía diabética



El transporte renal de glucosa aumentado en la diabetes mellitus causa la derivación del exceso de glucosa hacia vías oxidativas secundarias como la de los polioles, capaces de generar equivalentes de reducción (NADH y NADPH). Como consecuencia, se bloquean pasos oxidativos en la glucólisis (oxidación de triosas) y en el ciclo de Krebs. El acúmulo de intermediarios derivados de glucosa y fructosa con capacidad glucosilativa provoca la glucosilación de los grupos carbonilo de los radicales laterales de proteínas y oligopéptidos. La degradación de dichos compuestos genera radicales solubles de oxígeno y nitrógeno, iniciando y expandiendo la apoptosis de la célula tubular proximal, que a su vez genera más radicales libres, citocinas y activadores del inflamasoma que acabarán aumentando la síntesis y deposición de colágeno I y III.
Por otro lado, el gliceraldehído 3P bloqueado es derivado hacia la vía del diacilglicerol, lo que causa la PKC. La PKC activa la vía de señalización de insulina por MAPK (aumenta la resistencia a la insulina) y la síntesis de TGFβ, de forma que promueve la transición epitelelial mesenquimal y la síntesis de colágeno y componentes de la lámina basal.
Tanto la activación del TNFα por la inducción de apoptosis como del TGFβ por activación de la PKC tienen como efecto colateral un aumento en la síntesis del SGLT2, que cada vez recupera más glucosa de la orina para reinyectarla al torrente circulatorio y al caos metabólico de la célula tubular.
Los niveles circulantes de interleucina 6, TNFα y PCR aumentan, se activa el inflamasoma renal, hepático y cardíaco (véase el texto para referencias).
El exceso de metabolismo de glucosa a través de vías oxidativas alternativas interfiere con la oxidación mitocondrial, lo que aumenta los niveles circulantes y locales de succinato. Este efecto tendrá relevancia en la vasodilatación arteriolar aferente.
El exceso de oferta celular de glucosa al túbulo renal causa un fracaso renal continuo, de baja intensidad, pero mantenido en el tiempo.
MAPK: proteínas cinasas activadas por mitógenos; NFκB: factor nuclear potenciador de las cadenas ligeras κ de las células B activadas; PKC: proteína cinasa C; SGLT2: cotransportador de sodio-glucosa 2; TGFβ: factor de crecimiento transformante β; TNFα: factor de necrosis tumoral α.

nal[35] y se frena el inflamasoma renal, hepático y cardíaco[33,34]. Los niveles circulantes de interleucina 6, TNFα y proteína C reactiva se reducen de modo dependiente de dosis al utilizar inhibidores del SGLT2[36].

Los grandes estudios clínicos sobre inhibidores del SGLT2 aparecidos en los últimos tres años indican que, más allá de un control aceptable (aunque no exhaustivo) metabólico, el bloqueo incluso parcial de la entrada de glucosa en la célula tubular renal restaura el *feedback* tubuloglomerular distal[12], reduce la aparición de lesión renal, mejora la lesión ya existente y disminuye la entrada en diálisis[37-39]. Estos efectos no son dependientes de los cambios inducidos en la presión arterial sistólica o diastólica, la HbA_{1c} o en el peso corporal[40]. Y, en cambio, se acompañan de reducciones en la mortalidad cardiovascular y en la aparición de insuficiencia cardíaca desde fases muy precoces del tratamiento[38].

Daño renal y resistencia a la insulina: un ciclo sin fin

Las evidencias clínicas y experimentales con distintos inhibidores del SGLT2 son abrumadoras: impedir el transporte renal de glucosa reduce el daño glucosilativo, la apoptosis y la activación de la inflamación local y a distancia inducidos por la propia lesión renal.

Por otro lado, todo el daño renal se inicia con un aumento en la glucemia circulante y en la carga filtrada de glucosa. Por tanto, sería razonable pensar que «cualquier» tratamiento destinado a controlar dicha hiperglucemia debería tener similares efectos beneficiosos sobre el riñón y el riesgo cardiovascular. Y probablemente es así.

El problema es lo difícil que es conseguir un control metabólico del paciente con DM que lo aproxime a la situación del paciente normal sin provocarle hipoglucemias. El resultado es que las recomendaciones de la mayoría de las guías para el control metabólico de la DM dan unos valores «diana» de HbA_{1c} o de glucosa en ayunas que están lejos de los valores de la población normal, pero con los que el balance del **riesgo de hipoglucemia/beneficio del control** es más favorable. Con estos valores-objetivo persiste la activación del transporte renal de glucosa, la hiperfiltración, la lesión tubular y la activación del inflamasoma, evidentemente con una intensidad mucho menor que si no existiese tratamiento alguno.

En la DM1, el déficit de insulina está claramente detrás de la hiperglucemia y sus consecuencias. Pero ¿en qué consiste la «resistencia a insulina» que perpetúa la hiperglucemia en la DM2?, ¿qué relación guarda con la nefropatía diabética?

La insulina, al unirse a su receptor en prácticamente cualquier tejido con receptores para insulina, puede activar más de una vía alternativa[41] (figura 5).

La vía más conocida a la altura del hepatocito, adipocito o célula muscular es la vía de la fosfatidilinositol 3 cinasa, mediada por los sustratos del receptor de insulina, activados al ser fosforilados en una posición tirosina por el complejo insulina/receptor de insulina. Esta es una vía de ahorro energético, con captación tisular de glucosa, síntesis de glucógeno y reducción de la gluconeogénesis y de la lipólisis.

La otra vía está mediada por una pequeña proteína G y el oncogén *RAS*, y su mecanismo efector pasa por la activación de una MAPK. Esta es una vía de proliferación celular, de desdiferenciación y de supervivencia.

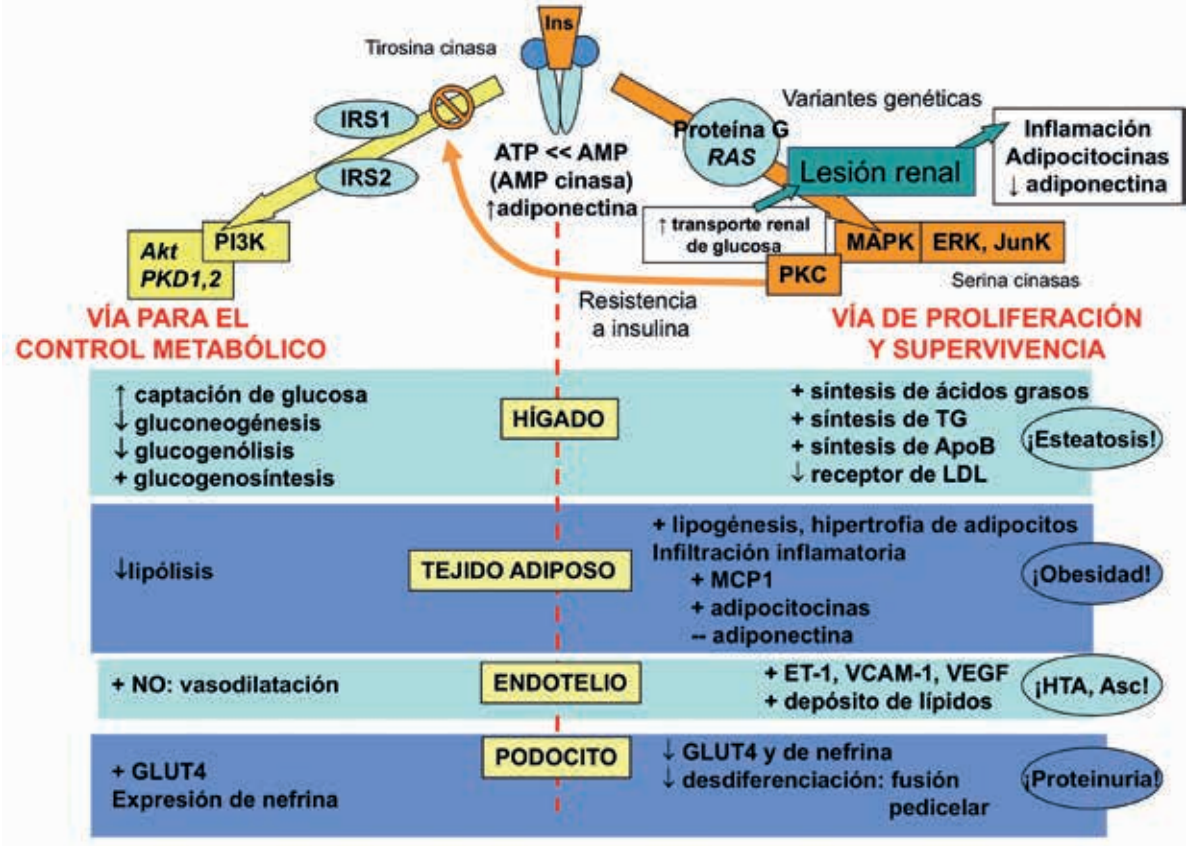
Cuando en el organismo hay una elevada demanda energética (tiende a consumirse más monofosfato de adenosina del que se regenera a partir del difosfato de adenosina), la vía de la MAPK está inhibida, y la insulina señaliza a través de la vía de la fosfatidilinositol 3 cinasa, entrando en la regulación que conocemos con el equilibrio de glucagón/insulina.

Por el contrario, cuando la oferta energética es muy alta, o la demanda está reducida, se activa también la vía de la MAPK. El problema surge porque las cinasas de esta vía son capaces de fosforilar a los sustratos del receptor de insulina en posiciones equivocadas, de forma que se fosforilan serinas en lugar de tirosinas. Habitualmente, hace falta el concurso de procesos intercurrentes como inflamaciones crónicas, infecciones, aparición de adipocitocinas o insuficiencia renal para que este efecto «cruzado» se produzca (figura 5). Cuando ocurre, la insulina tiene menos efectos en la reducción de la glucemia, pero pasa a provocar el depósito de triglicéridos en el hepatocito, a reducir la expresión hepatocitaria del receptor de lipoproteínas de baja densidad, a aumentar la expresión de moléculas de adhesión en el endotelio o a favorecer la desdiferenciación del podocito renal, con fusión podocitaria, o a inducir la hipertrofia e hiperplasia del tejido adiposo.

Este efecto es crucial en la retroalimentación de la resistencia a la insulina: al usar más precursores de adipocitos, se reduce la síntesis de adiponectina por los primeros. La falta de adiponectina permite que se active la vía MAPK. Al crecer el tejido adiposo más de lo que lo hace su vasoconstricción, genera isquemia y activa la inflamación local y la producción de adipocitocinas, que favorecen el efecto «resistencia» de la vía MAPK[42].

Hasta hace poco tiempo no se ha puesto en perspectiva el papel que desempeña la reinyección de glucosa desde el riñón en el equilibrio energético que determina la señalización de insulina: en el sujeto normal, la absorción intestinal proporciona 180 g/día de glucosa, y la reabsorción renal, otros 180 g/día. En el paciente con DM2, la reabsorción renal es de al menos 640 g/día de glucosa, casi medio kilo más de glucosa diario. Y esta sobrecarga no tiene un ritmo circadiano, ya que depende del filtrado glomerular, lo que causa un estímulo constante de la célula β pancreática, que acaba induciendo su apoptosis progresiva[35]. Aún más, el aumento de actividad que experimenta el SGLT2 renal durante la agresión glucosilativa renal (mediada por el factor de crecimiento transformante β, la interleucina 6 y el TNFα) transforma la célula tubular proximal renal en un activador local y a distancia del inflamasoma tisular y, en definitiva, en un activador inesperado de los mecanismos de resistencia a insulina, esteatosis hepática y proliferación del tejido adiposo[33,34] (figura 6).

Figura 5. Causas y consecuencias de los cambios en la señalización de insulina. Relación recíproca entre la nefropatía diabética y la resistencia a la insulina



La unión de insulina a su receptor es el evento desencadenante que lleva a la captación de insulina por el hígado y los tejidos periféricos, al tiempo que reduce su liberación hacia la circulación desde los depósitos de glucógeno o la gluconeogénesis. Estas acciones, representadas en la parte izquierda de la figura, están mediadas por la vía de los IRS y la PI3K.

Pero la unión de insulina a su receptor es también esencial para conseguir la proliferación y el crecimiento de tejidos, órganos y aparatos cuando hay suficiente disponibilidad energética. Esta vía de crecimiento, proliferación y antiapoptosis se representa a la derecha de la figura y está mediada por MAPK (véase la explicación en el texto).

Se conocen algunos de los determinantes que favorecen a una u otra vía: el equilibrio oferta/demanda energética es el esencial. Si hay gran demanda energética, se activa la vía PI3K. Si no hay demanda pero existe una hiperoferta, se activa la vía MAPK. La disponibilidad de adiponectina es otro de los condicionantes que facilitan la vía PI3K. En cambio, ciertas situaciones de estrés intercurrente, como es la activación inflamatoria (inflamasoma), demandan la vía MAPK.

El problema es que las cinasas envueltas en la vía MAPK son serina cinasa (fosforilan las serinas de otras proteínas), mientras que el receptor de insulina es una tirosina cinasa, que activa los IRS fosforilando sus tirosinas.

La resistencia a la insulina se produce cuando los IRS son fosforilados en posiciones erróneas por otras cinasas. Incluso por la MAPK activada por insulina.

En la figura se presentan los efectos que tiene la unión de insulina a su receptor en varios tejidos significativos, en función de cuál de las dos vías predomine en un momento dado.

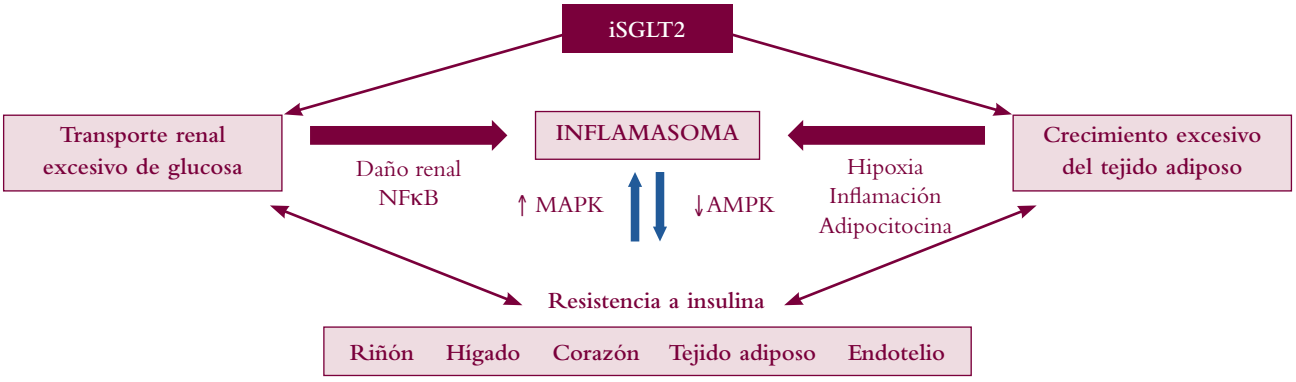
AMP: trifosfato de adenosina; ApoB: apolipoproteína B; ATP: monofosfato de adenosina; GLUT: transportador de glucosa; HTA: hipertensión arterial; IRS: sustrato del receptor de insulina; LDL: lipoproteína de baja densidad; MAPK: proteínas cinasas activadas por mitógenos; MCP1: proteína quimioatrayente de monocitos 1; PI3K: fosfatidilinositol 3 cinasa; PKC: proteína cinasa C; TG: triglicéridos; VCAM-1: molécula de adhesión celular vascular 1; VEGF: factor de crecimiento endotelial vascular.

Los hallazgos experimentales de que la inhibición del SGLT2 renal causa reducción de la inflamación local renal[33], hepática[33] y miocárdica[34], con disminución del depósito de colágeno I y III[34], están llevando a replantear la conceptualización de la resistencia a la insulina como causa y no consecuencia de la obesidad, y del doble papel inductor recíproco de la lesión renal diabética y la resistencia a la insulina (figura 6).

CONCLUSIONES

Una de las conclusiones más importantes de esta aproximación es que, en una situación de resistencia a insulina con activación de la vía MAPK, la propia insulina (ya sea endógena o exógena) pueda entrar en bucle y facilitar la inhibición de su propia señalización metabólica si no se pone remedio a lo que está causando la activación de esta vía alternativa de la MAPK.

Figura 6. Esquema explicativo del papel del exceso de reabsorción renal de glucosa en la nefropatía diabética y del conjunto de mecanismos por los que los iSGLT2 pueden tener los efectos observados en el corazón, el riñón y el hígado en los pacientes con diabetes



La lesión renal glucosilativa, antes incluso de que se comience a deteriorar el filtrado glomerular, y la hipertrofia del tejido adiposo serían los dos *hits* secundarios más relevantes en la activación de una vía MAPK de insulina, previamente iniciada por la falta de ejercicio físico y el exceso de oferta calórica. AMPK: proteína cinasa activada por monofosfato de adenina; MAPK: proteínas cinasas activadas por mitógenos; iSGLT2: inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2; NFκB: factor nuclear potenciador de las cadenas ligeras κ de las células B activadas.

Es probable que este planteamiento requiera una disección más cuidadosa de lo que se puede hacer en este artículo de revisión. Pero, sin ninguna duda, y más allá de la descripción minuciosa de la biología molecular implicada, la entrada de los nuevos inhibidores del SGLT2 en el tratamiento de la DM, con sus espectaculares resultados cardíacos, hepáticos y renales, nos va a llevar a replantear algunas verdades consideradas inmutables sobre la fisiopatología de la DM y sus complicaciones.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ritz E, Orth SR. Nephropathy in patients with type 2 diabetes mellitus. N Engl J Med 1999;341:1127-33.
2. Tang S, Sharma K. Pathogenesis, clinical manifestations, and natural history of diabetic kidney disease. In: Johnson RJ, Feehally J, Tonelli M (editors). Comprehensive clinical nephrology. Ámsterdam: Elsevier Health Sciences; 2018. p. 357-75.
3. Orchard TJ, Dorman JS, Maser RE, Becker DJ, Drash AL, Ellis D, et al. Prevalence of complications in IDDM by sex and duration. Pittsburgh Epidemiology of Diabetes Complications Study II. Diabetes 1990;39:1116-24.
4. Parving HH, Hommel E, Mathiesen E, Skott P, Edsberg B, Bahnsen M, et al. Prevalence of microalbuminuria, arterial hypertension, retinopathy and neuropathy in patients with insulin dependent diabetes. Br Med J (Clin Res Ed) 1988;296:156-60.
5. Bank N. Mechanisms of diabetic hyperfiltration. Kidney Int 1991;40:792-807.
6. Vora JP, Dolben J, Dean JD, Thomas D, Williams JD, Owens DR, et al. Renal hemodynamics in newly presenting non-insulin dependent diabetes mellitus. Kidney Int 1992;41:829-35.
7. Tuttle KR, Bruton JL, Perusek MC, Lancaster JL, Kopp DT, DeFronzo RA. Effect of strict glycemic control on renal hemodynamic response to amino. N Engl J Med 1991;324: 1626-32.
8. Melsom T, Mathisen UD, Ingebretsen OC, Jenssen TG, Njølstad I, Solbu MD, et al. Impaired fasting glucose is associated with renal hyperfiltration in the general population. Diabetes Care 2011;34:1546-51.
9. Nelson RG, Bennett PH, Beck GJ, Tan M, Knowler WC, Mitch WE, et al. Development and progression of renal disease in Pima Indians with non-insulin-dependent diabetes mellitus. Diabetic Renal Disease Study Group. N Engl J Med 1996;335:1636-42.
10. Toma I, Kang JJ, Sipos A, Vargas S, Bansal E, Hanner F, et al. Succinate receptor GPR91 provides a direct link between high glucose levels and renin release in murine and rabbit kidney. J Clin Invest 2008;118:2526-34.
11. Guyton AC, Langston JB, Navar G. Theory for renal autoregulation by feedback at the juxtaglomerular apparatus. Cir Res 1964;15(Suppl.):S187-97.
12. Cherney DZ, Perkins BA, Soleymanlou N, Maione M, Lai V, Lee A, et al. Renal hemodynamic effect of sodium-glucose cotransporter 2 inhibition in patients with type 1 diabetes mellitus. Circulation 2014;129:587-97.
13. Macconi D, Ghilardi M, Bonassi ME, Mohamed EI, Abbate M, Colombi F, et al. Effect of angiotensin-converting enzyme inhibition on glomerular basement membrane permeability and distribution of zonula occludens-1 in MWF rats. J Am Soc Nephrol 2000;11:477-89.
14. Remuzzi A, Perico N, Amuchastegui CS, Malanchini B, Mazerska M. Short-and long-term effect of angiotensin II receptor blockade in rats with experimental diabetes. J Am Soc Nephrol 1993;4:40-9.

15. Sánchez-Niño MD, Fernández-Fernández B, Pérez-Gómez MV, Poveda J, Sanz AB, Cannata-Ortiz P, et al. Albumin-induced apoptosis of tubular cells is modulated by BASP1. Cell Death Dis 2015;6:e1644.
16. Krolewski M, Eggers PW, Warram JH. Magnitude of end-stage renal disease in IDDM: a 35 year follow-up study. Kidney Int 1996;50:2041-6.
17. Krolewski AS, Warram JH, Christlieb AR, Busick EJ, Kahn CR. The changing natural history of nephropathy in type I diabetes. Am J Med 1985;78:785-94.
18. United States Renal Data System. Disponible en: URL: https://www.usrds.org/2017/view/Default.aspx. Último acceso: 11 de agosto de 2018.
19. Fioretto P, Steffes MW, Brown DM, Mauer SM. An overview of renal pathology in insulin-dependent diabetes mellitus in relationship to altered glomerular hemodynamics. Am J Kidney Dis 1992;20:549-58.
20. Harris RD, Steffes MW, Bilous RW, Sutherland DE, Mauer SM. Global glomerular sclerosis and glomerular arteriolar hyalinosis in insulin dependent diabetes. Kidney Int 1991;40: 107-14.
21. Serri O, Beauregard H, Brazeau P, Abribat T, Lambert J, Harris A, et al. Somatostatin analogue, octreotide, reduces increased glomerular filtration rate and kidney size in insulin-dependent diabetes. JAMA 1991;265:888-92.
22. Hirschberg R, Brunori G, Kopple JD, Guler HP. Effects of insulin-like growth factor I on renal function in normal men. Kidney Int 1993;43:387-97.
23. Hirschberg R, Kopple JD. The growth hormone-insulin-like growth factor I axis and renal glomerular function. J Am Soc Nephrol 1992;2:1417-22.
24. Rabkin R, Ryan MP, Duckworth WC. The renal metabolism of insulin. Diabetologia 1984;27:351-7.
25. Cases A. Otros factores de riesgo cardiovascular y renal. Hipertrofia del ventrículo izquierdo. Fibrilación auricular. Tabaquismo. Obesidad. Factores emergentes de riesgo cardiovascular: Homocisteína. Proteína C reactiva. Fibrinógeno. Nefrologia (Madr) 2004;24(Supl 6):S62-72.
26. Rahmoune H, Thompson PW, Ward JM, Smith CD, Hong G, Brown J. Glucose transporters in human renal proximal tubular cells isolated from the urine of patients with non-insulin-dependent diabetes. Diabetes 2005;54:3427-34.
27. Chen HM, Liu ZH, Zeng CH, Li SJ, Wang QW, Li LS. Podocyte lesions in patients with obesity-related glomerulopathy. Am J Kidney Dis 2006;48:772-9.
28. De Zeeuw D, Remuzzi G, Parving HH, Keane WF, Zhang Z, Shahinfar S, et al. Proteinuria, a target for renoprotection in patients with type 2 diabetic nephropathy: lessons from RENAAL. Kidney Int 2004;65:2309-20.
29. Panchapakesan U1 Pegg K, Gross S, Komala MG, Mudaliar H, Forbes J, et al. Effects of SGLT2 inhibition in human kidney proximal tubular cells--renoprotection in diabetic nephropathy? PLoS One 2013;8:e54442.
30. Maldonado-Cervantes MI, Galicia OG, Moreno-Jaime B, Zapata-Morales JR, Montoya-Contreras A, Bautista-Pérez R, et al. Autocrine modulation of glucose transporter SGLT2 by IL-6 and TNF-α in LLC-PK(1) cells. J Physiol Biochem 2012;68:411-20.
31. Maeda S, Matsui T, Takeuchi M, Yamagishi S. Sodium-glucose cotransporter 2-mediated oxidative stress augments advanced glycation end products-induced tubular cell apoptosis. Diabetes Metab Res Rev 2013;29:406-12.
32. Kelly DJ, Edgley AJ, Zhang Y, Thai K, Tan SM, Cox AJ, et al. Protein kinase C-beta inhibition attenuates the progression of nephropathy in non-diabetic kidney disease. Nephrol Dial Transplant 2009;24:1782-90.
33. Benetti E, Mastrocola R, Vitarelli G, Cutrin JC, Nigro D, Chiazza F, et al. Empagliflozin protects against diet-induced NLRP-3 inflammasome activation and lipid accumulation. J Pharmacol Exp Ther 2016;359:45-53.
34. Ye Y, Bajaj M, Yang HC, Pérez-Polo JR, Birnbaum Y. SGLT-2 inhibition with dapagliflozin reduces the activation of the Nlrp3/ASC inflammasome and attenuates the development of diabetic cardiomyopathy in mice with type 2 diabetes. Further augmentation of the effects with saxagliptin, a DPP4 inhibitor. Cardiovasc Drugs Ther 2017;31:119-32.
35. Terami N, Ogawa D, Tachibana H, Hatanaka T, Wada J, Nakatsuka A, et al. Long-term treatment with the sodium glucose cotransporter 2 inhibitor, dapagliflozin, ameliorates glucose homeostasis and diabetic nephropathy in db/db mice. PLoS One 2014;9:e100777.
36. Tahara A, Kurosaki E, Yokono M, Yamajuku D, Kihara R, Hayashizaki Y, et al. Effects of SGLT2 selective inhibitor ipragliflozin on hyperglycemia, hyperlipidemia, hepatic steatosis, oxidative stress, inflammation, and obesity in type 2 diabetic mice. Eur J Pharmacol 2013;715:246-55.
37. Wanner C, Inzucchi SE, Lachin JM, Fitchett D, Von Eynatten M, Mattheus M, et al.; EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin and progression of kidney disease in type 2 diabetes. N Engl J Med 2016;375:323-34.
38. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, et al.; EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. N Engl J Med 2015;373:2117-28.
39. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, De Zeeuw D, Fulcher G, Erondu N, et al.; CANVAS Program Collaborative Group. Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes. N Engl J Med 2017;377:644-57.
40. Cherney D, Lund SS, Perkins BA, Groop PH, Cooper ME, Kaspers S, et al. The effect of sodium glucose cotransporter 2 inhibition with empagliflozin on microalbuminuria and macroalbuminuria in patients with type 2 diabetes. Diabetologia 2016;59:1860-70.
41. Rask-Madsen C, Kahn CR. Tissue-specific insulin signaling, metabolic syndrome, and cardiovascular disease. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2012;32:2052-9.
42. Sun K, Kusminski CM, Scherer PE. Adipose tissue remodeling and obesity. J Clin Invest 2011;121:2094-101.